



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

---

SÌNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO  
HODGKIN DIFUSO DE CÈLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES PÈDIÁTRICAS DE CHIAPAS.

Que para obtener el titulo de  
PEDIATRA

Presenta  
DRA. JESSICA MILEIDY MARROQUIN CRUZ

ASESOR CLINICO  
Dra. Bertha Edith Guillen Palacios

ASESORES METODOLÓGICOS  
Dra. Helen Ariadne Ralda Gómez  
Dr. Daniel Vargas García



HOSPITAL ESPECIALIDADES  
PEDIÁTRICAS

CHIAPAS

CIUDAD DE MÈXICO. 2025



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS**

**SINDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODKING  
DIFUSO DE CELULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
PEDIATRICAS DE CHIAPAS.**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**

Presenta

**DRA. JESSICA MILEIDY MARROQUIN CRUZ**

**TUTORES**

Dra. Bertha Edith Guillen Palacios

FIRMA

**ASESORES METODOLÓGICOS**

  
Dra. Helen Arisadne Balda Gómez

Profesor Titular del Programa de Residencias

FIRMA

Dr. Daniel Vargas García

Profesor Titular del Programa de Residencias

FIRMA



**SERVICIOS DE SALUD  
IMSS - BIENESTAR**



**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
PEDIÁTRICAS  
CHIAPAS**

**ENCARGADO DE DIRECCIÓN DE PLANEACIÓN, ENSEÑANZA E  
INVESTIGACIÓN**

  
Dr. Roberto García Bezares

FIRMA

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS  
DIRECCIÓN DE PLANEACIÓN, ENSEÑANZA E  
INVESTIGACIÓN**

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. Julio del 2024

SÍNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE  
CÉLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE  
CHIAPAS.

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN .....	4
1.2 ANTECEDENTES .....	4
1.3 EPIDEMIOLOGIA.....	4
1.4 ETIOLOGIA .....	5
1.4.1 TRANSTORNO GENETICO EN EL BS.....	5
1.5 MANIFESTACIONES CLINICAS .....	7
1.5.1 MANIFESTACIONES DERMATOLOGICAS .....	7
1.5.2 APARIENCIA FISICA.....	8
1.5.3 CRECIMIENTO.....	9
1.5.4 COGNITIVO.....	10
1.5.5 FERTILIDAD .....	10
1.5.6 ANOMALÍAS ENDOCRINAS .....	11
1.5.7 INMUNIDAD E INFECCIONES .....	11
1.5.8 COMPLICACIONES .....	12
1.5.8.1 LINFOMA DE HOGKING .....	12
1.5.8.2 CANCER COLORECTAL.....	13
1.5.8.3 CÁNCER DE MAMA.....	13
1.5.8.4 CÁNCER DE PIEL.....	13
1.5.8.5 TUMOR DE WILMS .....	13
1.6 DIAGNOSTICO.....	14
1.6.1 HALLAZGOS SUGERENTES .....	14
1.6.2 ESTABLECIENDO DIAGNOSTICO: .....	15
1.6 DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES .....	17
1.8 TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES .....	18
1.8.1 DERMATOLOGICO .....	18
1.8.2 NUTRICIÓN.....	19
1.8.3 ENDROCRINO.....	19
1.8.4 COGNITIVO.....	20
1.8.5 INMUNOLOGICO.....	20
1.8.6 FERTILIDAD .....	21
1.8.7 CÁNCER .....	21
1.9 PRUEBAS PRENATALES .....	24
1.10 VIGILANCIA .....	24
1.10 PRONÒSTICO.....	24
1.11 CASO CLÍNICO .....	25
1.12 DISCUSIÓN.....	27
1.13 CONCLUSIÓN .....	28
1.14 BIBLIOGRAFÍA .....	29

# SÍNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS.

## 1. INTRODUCCIÓN

Es un trastorno genético autosómico recesivo, debido a una mutación de la helicasa de Bloom. (3,17) Se caracteriza clínicamente por restricción del crecimiento, eritema facial telangiectásico, sensibilidad al sol, inmunodeficiencia y una mayor predisposición de desarrollar cáncer; de los más frecuentes: son leucemia aguda, linfoma, carcinoma cutáneo, nefroblastoma y tumores gastrointestinales. El gen causante del síndrome se denomina BLM y se localiza en el cromosoma 15 (q 26.1) siendo su acción fisiológica la de proporcionar estabilidad a las hélices de ADN. (4)

### 1.2 ANTECEDENTES

El Síndrome de Bloom (BS) se describe por primera vez por el Dermatólogo David Bloom nacido en Polonia, quien ejerció en la ciudad de New York de 1921-1972, en su descripción inicial en 1954, menciona “eritema Telangiectásico congénito parecido al lupus eritematoso en pacientes con talla baja”, señalando que la causa fuera un síndrome genético, así como su propensión al cáncer. (1,10,18). En 1965 El Dr. James German comenzó a dar seguimiento a pacientes con síndrome de Bloom y a mantener información clínica, así como un depósito de muestras biológicas en el registro del Síndrome de Bloom, que estableció en 1960. (6) En 1965, publicó sus observaciones sobre el aumento de la ruptura cromosómica, y un mayor riesgo de cáncer en personas con BS. (2). Siendo en 1995 que se descubre por primera vez la helicasa de Bloom, la cual juega un papel importante en el mantenimiento de la estabilidad genómica en las células somáticas. (7)

### 1.3 EPIDEMIOLOGIA

Es un trastorno, con menos de 281 casos hasta 2018. Se ha informado en una variedad de grupos étnicos. Sin embargo, es más común en la población judía Ashkenazi de Europa del Este. El 25% de las familias afectadas en el registro de BS, son portadores de la mutación Ashkenazi, y aproximadamente el 1% son portadores heterocigotos de la mutación BLMash, esta mutación es una delección de seis nucleótidos y una inserción de siete nucleótidos en la posición 2281 de ADNc. (5).

## SÍNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS.

La prevalencia de la enfermedad de aproximadamente 1:48, 000. El matrimonio consanguíneo es común en esta población. (5,17)

En Estados Unidos, el grupo más grande de personas con SB ha sido de 62, es decir 1 en 3,3 millones. De los cuales 33 de estos no son judíos. Con una incidencia entre hombres y mujeres de 1,3: 1,9. La segunda población más grande es en Japón, donde se han reconocido 11 casos de BS verificados citológicamente, siendo 1 en 10.8 millones. Alemania Occidental ocupa el tercer lugar en incidencia de BS, aportando 10 casos al registro, 1 en 5,6 millones y todos son no judíos. (8,9)

### 1.4 ETIOLOGIA

El síndrome de Bloom es un trastorno autosómico recesivo que requiere la herencia de ambos genes alelos BLM (Bloom síndrome RecQ like helicase) mutados, situados en el brazo largo del cromosoma 15 (15q26.1).

#### 1.4.1 TRANSTORNO GENETICO EN EL BS

*En condiciones normales* el gen del cromosoma 15 codifica la síntesis de una proteína de la familia de **las helicasas RecQ**. Las helicasas son enzimas que se unen al ADN y desenrollan las dos hebras en espiral de la molécula de ADN. Es necesario desenrollado para la copia de las hebras del ADN en preparación de la división celular y también para la reparación del ADN dañado.

La familia de helicasas de ADN RecQ incluyen cinco helicasas: *BLM*, *WRN*, *RecQ1*, *RecQ4* y *RecQ5*, estos son motores moleculares que convierten los ácidos nucleicos bicatenarios en moléculas monocatenarias. La helicasa de Bloom (*BLM*) se identificó en 1995, tiene un peso molecular aproximado de 850 kDa con una longitud de 4437pb y codifica un péptido de 1417 aminoácidos homólogo a las helicasas RecQ, una subfamilia de helicasas de ADN y ARN que contienen cajas DExH, que juega un papel importante en el mantenimiento de la estabilidad genómica en las células somáticas.

Cuando una célula se prepara para dividirse, las hebras del ADN se separan y se copian, de tal forma que cada célula hija será la misma copia que la célula progenitora. Una vez terminada la réplica celular, la proteína *BLM* estabiliza a los telómeros, las horquillas de ADN y los bucles de T, une fuertemente el ADN G4, (G4; estructura resultante del emparejamiento de 4 hebras de DNA por enlaces Hoogsteen entre guaninas, que están presentes en varias regiones críticas del genoma, incluidos los telómeros y protómeros). La helicasa *BLM*, es uno de los estabilizadores del genoma más esenciales involucrados

## SÍNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS.

en la regulación de la replicación del ADN, recombinación, manteniendo estabilidad durante el proceso de copia. (8)

El ADN copiado de cada cromosoma queda dispuesto en las cromátidas. Las dos cromátidas “hermanas” se unen en una región constreñida del cromosoma llamada centrómero.) De vez en cuando intercambian pequeñas secciones de ADN.

En el BS existe un exceso de intercambio entre cromátidas hermanas (ICH) Este proceso de intercambio se cree que es a consecuencia o respuesta a un daño del ADN generando una mutación en la proteína BLM. Este exceso de ICH predispone a cáncer (8,11)

Se han identificado 151 mutaciones BLM diferentes en todo el mundo en poblaciones con diferentes orígenes étnicos. Estas mutaciones incluyen 80 mutaciones sin sentido/sin sentido, 36 deleciones pequeñas/grandes, 18 inserciones pequeñas /grandes, 16 empalmes y 1 indel pequeña. (8,7)

- a) Mutación **blmAsh** ; esta mutación genética particular es responsable de casi todos los casos de SB entre las personas de Europa central y oriental de ascendencia Judía Ashkenazi, esta mutación elimina seis nucleótidos y los reemplaza por otros siete en la posición 2281 (2281 6ins7 delta o **blmAsh**). Esta mutación **blmAsh** da lugar a la síntesis de una versión anormalmente corta no funcional, de **la proteína BLM**.
- b) Otras mutaciones cambian aminoácidos en la secuencia de la proteína o crean una señal de parada precoz de la codificación o copia.

Cualquiera de estas mutaciones puede ocasionar que haya una frecuencia de intercambio entre cromátidas 10 veces más alta que el promedio.

Todos estos cambios se asocian a roturas del material genético alterando la actividad normal de la célula. Sin la proteína BLM la célula no es capaz de reparar el daño provocado por la luz solar y dividirse de forma incontrolada dando lugar a la predisposición del desarrollo de cáncer. (1, 12)

# SÍNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS.

## 1.5 MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones importantes son restricción del crecimiento proporcionado. Telangiectasia facial y alta predisposición al cáncer. Físicamente se describen con dolicocefalia, cara estrecha, nariz y orejas que se aprecian prominentes debido a un escaso tejido adiposo subcutáneo, hipoplasia malar y mandibular. La Telangiectasia aparece durante los primeros 1 a 2 años de vida, en cara, en particular en las mejillas, en el dorso de las manos y en otras áreas expuestas al sol. Las manchas café con leche y las lesiones cutáneas hipopigmentadas son comunes. Característicamente, los niños con SB comen lento, tienen menos apetito y a pesar de las intervenciones nutricionales, el incremento ponderal es poco, rara vez se encuentran en el percentil para su edad. Una característica importante del SB es una mayor predisposición al desarrollo de cáncer pero que ocurren a una edad mucho más temprana. Los supervivientes de un primer cáncer pueden desarrollar múltiples cánceres en su vida. La mayoría de varones con el SB presenta azoospermia o profunda oligospermia, mientras que las mujeres a menudo son fértiles, pero pueden presentar la menopausia prematuramente.

### 1.5.1 MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

Lesiones Dermatológicas – Telangiectasia en alas de mariposa

---

*Fig. 1 Alteraciones faciales y dermatológicas en el BS*

---



---

*Figura 1: síndrome de Bloom. Telangiectasia en nariz en paciente del Hospital de Especialidades Pediátricas.*

# SÍNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS.

El síndrome de Bloom se caracteriza por

- a) Telangiectasia en nariz y las mejillas. Es probable que este eritema se presente también en manos y brazos, aunque esta localización no es tan común.
- b) Hipersensibilidad al sol; registros del Síndrome de Bloom informó que 27 de 168 pacientes con SB desarrollaron cáncer de piel entre 1954 y 2009, con una edad media de inicio de 31 años, los cánceres de piel pueden deberse a estados de inmunodeficiencia y mayor susceptibilidad a la radiación UV y otros estímulos oncogénicos, sin embargo, los hallazgos de cáncer de piel en áreas no expuestas, como la cresta ilíaca y la base del pene sugieren una etiología no relacionada con los rayos UV (9).
- c) Otras manifestaciones dermatológicas se presentan: como mácula café con leche, poiquilodermia, queilitis secundaria a la fotosensibilidad, formación de costras, sangrado, ampollas o eritema en cualquier parte del cuerpo expuesta a la radiación UV. (9,14)

## 1.5.2 APARIENCIA FISICA

*Fig. 2 Paciente con Síndrome de Bloom*



*Figura 2: Paciente masculino, cara alargada, pabellón auricular prominente  
Telangiectasia, poiquilodermia en cuello, brazos bilaterales, manos.*

## SÍNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS.

La apariencia facial de las personas con BS es variable y puede ser indistinguible de las personas no afectadas de edad y tamaño similares. Más comúnmente, la cara parece estrecha, con hipoplasia malar y mandibular y retrognatia o micrognatia. La escasez de grasa subcutánea puede hacer que la nariz y orejas se vean prominentes.

### 1.5.3 CRECIMIENTO

Se caracteriza por talla baja patológica. cráneo pequeño, proporciones corporales parecen normales. Las personas con BS generalmente presentan restricción de crecimiento prenatal. En la encuesta más grande publicada sobre el crecimiento en personas con BS, la longitud media (DE) al nacer fue de 43,4 (4,4) cm en niños y 43,8 cm (2,8) cm en niñas, en comparación con 50,5 (2,5) cm y 49,9 (2,7) cm en niños y niñas no afectados, respectivamente.

En la misma investigación, el peso medio (DE) al nacer fue de 1,89 (0,35) kg en niños con BS y 1,87 (0,35) kg para niñas, en comparación con 3,27 (0,44) kg en niños recién nacidos no afectados y 3,23 (0,53) kg en niñas no afectadas. Estos problemas de crecimiento persisten hasta la edad adulta, con una estatura adulta final media (DE) de 148,5 (7,6) cm para los hombres y 141,5 (6,6) cm para las mujeres, y un peso medio de 41,3 (8,8) kg en los hombres y 36,6 (8,6) kg en mujeres. Se desconocen las razones de esta deficiencia generalizada del crecimiento. La secreción de la hormona del crecimiento (GH) parece ser normal, al igual que las concentraciones séricas de IGF-1 e IGFBP-3.

El Comité de Fármacos y Terapéutica de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica han examinado el tema del uso de hormona del crecimiento en niños con trastornos que aumentan el riesgo de cáncer y han encontrado evidencia insuficiente para concluir si la hormona del crecimiento aumenta o no el riesgo de cáncer. Sugirieron que tales niños deben ser analizados críticamente de forma individual, y si se prescribe GH, debe iniciarse una vigilancia adecuada de las neoplasias malignas. (20)

La mayoría de los padres informan que la alimentación es un problema para sus recién nacidos, bebés y niños pequeños. El niño con BS característicamente se alimenta lentamente, tiene menos apetito y come una variedad limitada de alimentos. En una minoría de bebés con BS, la lactancia y la alimentación son normales. Debido a su lento crecimiento y aumento de peso, a muchos niños se les receta fórmula con mayor densidad calórica y luego se les prescriben suplementos nutricionales que proporcionan

## SÍNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS.

calorías adicionales. A muchos bebés se les han colocado sondas de gastrostomía y a pesar de estas maniobras, el aumento de peso sigue siendo modesto y los niños rara vez se encuentran en el rango normal de crecimiento. El reflujo gastroesofágico es común y puede contribuir a los problemas de alimentación.

### 1.5.4 COGNITIVO

Aún no existen estudios publicados sobre el desarrollo temprano, rendimiento académico o inteligencia en personas con BS. Los niños con BSyn tienen una circunferencia de la cabeza significativamente por debajo de la media (DE) al nacer: 28,9 (1,2) cm para los hombres y 30,1 (0,7) cm para las mujeres. Esto se compara con 34,8 (1,3) y 34,3 (1,3) cm para niños y niñas no afectados, respectivamente. Si bien una circunferencia de la cabeza pequeña se asocia comúnmente con el deterioro cognitivo. Está claro que las personas con BSyn no tienen el tipo de discapacidad de moderada a grave que se esperaría en personas con una circunferencia de la cabeza que suele ser de 2 a 3 desviaciones estándar por debajo de la media. De hecho, muchas personas con BS tienen una inteligencia normal y un buen rendimiento académico, incluidas aquellas que terminaron la universidad y obtuvieron títulos de posgrado. Al mismo tiempo, muchas personas en el Registro BS informaron discapacidad temprana en la motricidad y el habla. Acompañado de problemas de aprendizaje y discapacidad intelectual moderada ocasional.

### 1.5.5 FERTILIDAD

Las personas con síndrome de Bloom pueden tener infertilidad o subfertilidad. Ambos géneros pueden cursar con problemas de fertilidad. Los hombres son estériles, tienen testículos pequeños y su semen no contiene espermatozoides. Las mujeres, aunque fértiles, tienen un patrón irregular de menstruación, pubertad tardía y menopausia temprana. Sin embargo, hay informes de mujeres con BS que tuvieron partos exitosos de bebés sanos. Así como un solo reporte de caso de paternidad confirmada en un hombre con BS. Las tecnologías de reproducción asistida (ART) pueden proporcionar una alternativa útil, pero no hay informes de ART exitoso en hombres con BS, y no hay experiencia con ART reportada en BS. (21)

# SÍNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS.

## 1.5.6 ANOMALÍAS ENDOCRINAS

Las personas con BS corren el riesgo de sufrir una variedad de anomalías endocrinas, incluido dislipidemia, hipotiroidismo y resistencia a la insulina con susceptibilidad a la diabetes tipo 2. Lo cual es raro en la población general. Aproximadamente el 15% de los pacientes desarrollarán diabetes mellitus (22). La presencia de resistencia a la insulina no está relacionada con la obesidad o la adiposidad, ya que las personas con BS tienen escasez de grasa y a menudo tienen bajo peso. Se ha informado diabetes tipo 2 en 48 de 277 pacientes en el Registro BS, con una mediana de edad de diagnóstico de 26 años (rango 4-48 años).

Se han identificado dislipidemias en forma de concentraciones elevadas de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos, así como bajas lipoproteína sérica de alta densidad (HDL), pero no está claro si se trata de un fenómeno independiente o si es el resultado de un metabolismo alterado de los carbohidratos.

Identificaron hipotiroidismo compensado en 2 de 11 personas estudiadas, y el hipotiroidismo también se presenta desde la niñez hasta la edad adulta. (23)

## 1.5.7 INMUNIDAD E INFECCIONES

La proteína BLM juega un papel en el desarrollo y la función del sistema inmunológico. y se puede predecir que la inestabilidad genómica debida a la deficiencia de BLM podría comprometer el desarrollo, el mantenimiento y la función de los leucocitos. Se ha informado que las personas con BSyn tienen anomalías inmunitarias que colocan en riesgo de infección recurrente, pero hay muy poca información sobre la frecuencia o la gravedad de los defectos inmunitarios en una cohorte no seleccionada. Muy pocas personas han tenido problemas inmunitarios graves, como infecciones oportunistas, abscesos que requieren drenaje, sepsis, meningitis o neumonía bacteriana, pero a menudo las infecciones bacterianas del oído y los pulmones son comunes y pueden poner en peligro la vida (1, 24). En un artículo demuestras que los pacientes con BS sufren infecciones relativamente leves, lo que podría explicar el nivel inferior del valor normal de las células de T, B y NK e inmunoglobulinas. (25).

# SÍNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS.

## 1.5.8 COMPLICACIONES

La complicación médica más frecuente es la aparición prematura de cáncer y la principal causa de muerte. (26)

La principal preocupación médica para los pacientes y las familias afectadas por BS es el marcado aumento de muchos tipos de cáncer, que ocurren en múltiples sitios. Entre los síndromes monogénicos de predisposición al cáncer, Bloom es una de las pocas afecciones con propensión a muchos tipos de cáncer, así como a múltiples cánceres en un solo individuo.

Al menos el 33,4 % de las personas con BSyn han desarrollado cáncer a los 25 años, y esta cifra aumenta al 80,9 % a los 40 años. La aparición temprana del cáncer en personas con BSyn destaca la importancia de una conciencia y vigilancia exhaustivas sobre el cáncer desde una edad temprana. Para hacer frente al aumento del riesgo de cáncer, los pacientes y las familias pueden beneficiarse tanto de la prevención como de la detección temprana. (1)

### 1.5.8.1 LINFOMA DE HOGKING

En Estados Unidos se identificaron 37 casos de linfomas, con una mediana para la edad de presentación de 20 años (rango de 4 a 49 años). De los 37 casos con la excepción de dos personas con linfoma de Hodgkin, todos los demás tenían el tipo no Hodgkin y la mayoría tenía el subtipo de células B, que es similar a la distribución en la población general. El linfoma fue la primera neoplasia maligna en 29 personas y fue la segunda o tercera neoplasia maligna en otras siete. Si bien no todos los linfomas conducen al desarrollo de una constelación característica de síntomas, el conocimiento de las características comúnmente asociadas, como ganglios linfáticos agrandados, fiebre inexplicable, sudor nocturno intenso, fatiga y pérdida de peso involuntaria, son importantes para la detección temprana. En particular, los ganglios linfáticos múltiples y fácilmente palpables deben investigarse con prontitud. (1)

### 1.5.8.2 LEUCEMIA

Existe una incidencia de 40 casos de leucemia en el síndrome de Bloom, incluida la ocurrencia como cáncer primario y como cáncer secundario después de la quimioterapia para otros tumores. La mediana de edad del diagnóstico de leucemia es de 18 años (rango de 2 a 40 años). La leucemia mielocítica aguda es la leucemia primaria y

## SÍNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS.

secundaria más común; y cuando es secundaria, suele ir precedida de un diagnóstico de mielodisplasia.

### 1.5.8.2 CÁNCER COLORECTAL

El tercer tumor más común es el cáncer colorrectal, que representa 28 de las 223 neoplasias malignas notificadas. La mediana de edad de diagnóstico es de 37 años (rango 16-49 años). Se han informado tumores en todo el colon, desde el ciego hasta el recto. De los 14 individuos en la BSR que se vieron afectados por pólipos en el colon, seis de ellos también desarrollaron cáncer colorrectal. Aunque el diagnóstico más temprano de cáncer colorrectal es a los 16 años, la polipectomía a una edad más temprana puede prevenir o retrasar la aparición del cáncer.

### 1.5.8.3 CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama en 16 de las 132 mujeres con síndrome de Bloom se observa en una mediana de edad de 33 años (rango 21 a 52 años). En tales poblaciones, se recomienda la resonancia magnética debido a su mayor sensibilidad para la detección del cáncer en comparación con la mastografía o la ecografía por sí sola.

### 1.5.8.4 CÁNCER DE PIEL

El cáncer de piel es común en personas con Síndrome de Bloom. Se han observado cáncer de células basales (n = 13) y de células escamosas (n = 4), pero aún no se ha identificado melanoma en ninguna persona que haya cursado con dicha patología.

### 1.5.8.5 TUMOR DE WILMS

El tumor de Wilms se diagnosticó en ocho personas con síndrome de Bloom, en una mediana edad de 3 años (rango de 16 meses a 8 años).

Por lo tanto, la prevalencia del tumor de Wilms en personas en la BSR es de aproximadamente 3% a 4%, que es inferior al umbral de riesgo del 5% que se ha propuesto como punto de corte para recomendar la vigilancia ecográfica de rutina en

## SÍNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS.

personas con una predisposición genética al tumor de Wilms. Sin embargo, la tasa de 3% a 4% es varios órdenes de magnitud más alta que el riesgo de la población general, y el examen de ultrasonido es la modalidad de imagen de elección para el diagnóstico. Los padres también deben ser conscientes de que la hematuria o la presencia de una masa abdominal indolora también sugiere un tumor de Wilms, y estos hallazgos deben informarse de inmediato al médico de atención primaria del paciente.

### 1.6 DIAGNOSTICO

Los estudios genéticos se realizan debido a la heterogeneidad y falta de especificidad de las características clínicas, el diagnóstico clínico no es suficiente y requiere un enfoque citogenético y molecular. De hecho, las células BS se caracterizan por una tasa alta de intercambios de cromátidas hermanas (SCE) (10 veces mayor que el promedio) (27, 28).

#### 1.6.1 HALLAZGOS SUGERENTES

Dentro de los hallazgos clínicos en el síndrome de Bloom (BS) debe sospecharse con cualquiera de los siguientes hallazgos:

- Deficiencia de crecimiento de inicio prenatal que incluye crecimiento lineal, ganancia ponderal de peso y circunferencia de cabeza, que persiste en la infancia, niñez y edad adulta.
- Deficiencia de crecimiento de moderada a grave y erupción de telangiectasia que comúnmente afecta cara y aparece en una distribución de mariposa.
- Deficiencia de crecimiento de moderada a grave y diagnóstico de cáncer, a edad temprana, que en la población general.

Hallazgos citogenéticos:

- Mayor número de intercambios de hermanas cromátidas.
- Aumento de las configuraciones cuadrirradiales (Qrs) en linfocitos de sangre cultivados (se observa una media de 1 % a 2 % de Qrs en linfocitos de sangre cultivados de una persona con BS en comparación a los controles, en los cuales no se observaría).
- Brechas, roturas y reordenamientos de cromátidas. (29)

## SÍNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS.

Durante mucho tiempo el único criterio para establecer diagnóstico de Síndrome de Bloom era identificar un alto nivel de intercambios de hermanas cromátidas (ICH). Además, con la aparición de nuevas técnicas de secuenciación y la identificación del gen BLM, cuya inactivación de ambos alelos están en el origen del SB, se puede realizar un cribado de mutaciones, lo que permite identificar nuevas variantes patogénicas causales o buscar mutaciones específicas (14, 28).

La detección genética está disponible y se recomienda para poblaciones de portadores de alto riesgo, como Ashkenazin comunidad judía.

El riesgo de que una mujer afectada tenga un hijo con BS es 1 en 200 (11), PCR y análisis de mutaciones dirigidas pueden examinar el ADN para BLM 6- delección 7- inserción mutación que se encuentra más comúnmente entre Ashkenazi judíos (15).

### 1.6.2 ESTABLECIENDO DIAGNOSTICO:

El diagnóstico de BS se establece en un caso índice (primer familiar que recibe asesoría genética o se somete a pruebas) mediante la *identificación de variantes patogénicas bialélicas* en BLM en pruebas de genética molecular.

Una mayor frecuencia de intercambios de cromátidas hermanas (ICH)) en estudios citogenéticos especializados puede ser útil en circunstancias en las que el análisis de variantes BLM no es concluyente. El análisis de (ICH) por sí solo no es suficiente para confirmar un diagnóstico de BSyn porque también se observa un aumento de ICH en personas con variantes patogénicas bialélicas en RMI1, RMI2 y TOP3A.

Los enfoques de pruebas genéticas moleculares pueden incluir una combinación de pruebas dirigidas a genes (pruebas de un solo gen, panel de múltiples genes) y pruebas genómicas integrales (secuenciación del exoma, secuenciación del genoma) según el fenotipo.

Las pruebas dirigidas a genes requieren que el médico determine qué gen probablemente estén involucrados, mientras que las pruebas genómicas no lo hacen. Debido a que el fenotipo de BS es amplio, es probable que las personas con los hallazgos distintivos descritos en hallazgos sugestivos sean diagnosticadas mediante pruebas dirigidas, Mientras que es más probable que aquellos con un fenotipo

## SÌNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÈLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PÈDIÀTRICAS DE CHIAPAS.

indistinguible de muchos otros trastornos hereditarios con deficiencia del crecimiento para ser diagnosticado usando pruebas genómicas

DIAGNÒSTICO: *Pruebas de un solo gen.*

El análisis de secuencia de BLM detecta pequeñas deleciones/inserciones intragénicas y variantes de sitio de empalme y sin sentido; por lo general, no se detectan deleciones/duplicaciones de exones o de genes completos. Realizar el análisis de secuencia. Si solo se encuentra una variante patógena o ninguna, realizar un análisis de deleción/duplicación dirigida a genes para detectar deleciones o duplicaciones intragénicas.

Es probable que un panel multigénico que incluya BLM y otros genes de interés identifique la causa genética de la afección y limite la identificación de variantes de significado incierto y variantes patogénicas en genes que no explican el fenotipo subyacente:

- (1) Los genes incluidos en el panel y la sensibilidad diagnóstica de las pruebas utilizadas para cada gen varían según el laboratorio y es probable que cambien con el tiempo.
- (2) Algunos paneles multigénicos pueden incluir genes no asociados con la condición de la enfermedad.
- (3) En algunos laboratorios, las opciones del panel pueden incluir un panel personalizado diseñado por el laboratorio y/o un análisis de exoma centrado en el fenotipo personalizado que incluye genes especificados por el médico.
- (4) Los métodos utilizados en un panel pueden incluir análisis de secuencias, análisis de deleciones/duplicaciones y/u otras pruebas no basadas en secuencias. Para obtener una introducción a los paneles multigénicos.

DIAGNOSTICO: secuenciación del exoma.

Cuando el fenotipo es indistinguible de muchos otros trastornos hereditarios caracterizados por una deficiencia en el crecimiento, la mejor opción es realizar pruebas

## SÍNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS.

genómicas integrales (que no requieren que el médico determine qué gen probablemente están involucrados).

La secuenciación del exoma es la más utilizada; la secuenciación del genoma también es posible.

### 1.6 DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES

El síndrome de Bloom no debe confundirse con otras enfermedades de presentación dermatológica similar. La fotosensibilidad que se presenta en el síndrome de Bloom, debe distinguirse de la protoporfiria eritropoyética, el Síndrome de Cockayne, que también causa baja estatura y contenido reducido de grasa corporal y Rothmund-thomson syndrome (Tabla 1). Un diagnóstico diferencial oportuno del SB sobre otros trastornos dermatológicos es fundamental para el inicio adecuado de la detección del cáncer. (30)

**Tabla 1. Tabla comparativa de diagnósticos diferenciales del SB**

Síndrome	Síndrome de Bloom	Síndrome de Rothmund-Thomson	Protoporfiria eritropoyética	Síndrome de Cockayne
<b>Defectos genéticos</b>	Gen de helicasa RECQL3 en 15q26.1	Gen de helicasa RECQL4 en 8q24	Mutación del gen de la ferroquelatasa localizada en 18q21.3	Mutaciones en ERCC8 (CKN1), 25% de los casos, o ERCC6, 75% de los casos
<b>Características clínicas</b>	Telangiectasias, fotosensibilidad, baja estatura, inmunodeficiencia, mayor riesgo de múltiples tipos de neoplasias en todos los sistemas de órganos.	Cataratas juveniles, poikilodermia, fotosensibilidad, displasia esquelética	Fotosensibilidad cutánea, enfermedad hepatoiliar secundaria al depósito de protoporfirina.	Retinopatía pigmentaria, enanismo, facies de pájaro, fotosensibilidad
<b>Complicaciones</b>	Múltiples neoplasias, especialmente linfoma, tracto gastrointestinal inferior y superior, neoplasias cutáneas, genitales y del tracto urinario, leucemia mielógena aguda	Osteosarcoma, cáncer de piel no melanoma	Falla hepática	Degeneración neurológica progresiva
<b>Evolución clínica</b>	Riesgo de muerte prematura por aumento de la incidencia de neoplasias múltiples en la segunda o tercera	Los pacientes sin neoplasias malignas pueden tener una esperanza de vida normal	Siempre que no haya insuficiencia hepática, esperanza de vida normal	Muerte en la segunda o tercera década de la vida

# SÍNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS.

	década de la vida			
Tratamiento	Evitar la exposición a los rayos UV, usar protector solar.	Retinoides, ácido salicílico	Ropa de protección, b-caroteno, plasmaféresis	Ropa de protección y bloqueador solar, implante coclear

Fuente. Review Bloom Syndrome.

## 1.8 TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES

### 1.8.1 DERMATOLOGICO

Fig. 3 Alteraciones faciales y dermatológicas en el BS



Figura: Rostro cara larga, nariz prominente, poiquilodermia en cuello y mejillas, telangiectasia en nariz.

Reducir exposición excesiva a la luz solar siempre que sea posible, buscando sombra, particularmente entre 10 am y 4 pm. Cubrir la piel expuesta con ropa, incluido un sombrero de ala ancha y anteojos de sol que bloqueen los rayos UV. Aplicar protector solar de amplio espectro con SPF de 30 con aplicación frecuente, en especial cuando se está al aire libre. Minimizar la exposición a la radiación ionizante y fármacos alquilantes. Someterse a exámenes de detección de tumores cutáneos con regularidad. (19)

## SÍNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS.

### 1.8.2 NUTRICIÓN

Con un gastroenterólogo o un especialista en alimentación iniciar dietas altas en calorías, el establecimiento de precauciones contra el reflujo y el uso de medicamentos contra el reflujo. Los estudios de pequeñas cohortes de personas con BS han demostrado que la alimentación suplementaria puede resultar en aumento de la deposición de grasa, pero no en crecimiento lineal. Debido a que se han identificado anomalías en el perfil de lípidos de personas con BS, se debe tener precaución en el uso de dietas altas en grasas y colesterol.

### 1.8.3 ENDOCRINO

El síndrome de Bloom es un factor de riesgo para desarrollar resistencia a la insulina y diabetes tipo II. Es útil mantener un IMC normal, sin embargo, se observa diabetes tipo II e IMC bajo. La detección anual mediante el nivel de glucosa en sangre en ayunas, comenzando al final de la adolescencia es razonable, se utiliza como prueba de detección en esta población la cual no ha sido evaluada sistemáticamente. Se recomiendan las mediciones de glucosa en sangre en ayunas y las pruebas de detección de intolerancia a la glucosa así como hemoglobina A1c anualmente a partir de los 10 años. Los pacientes y los padres deben ser conscientes de los síntomas de la diabetes, como la poliuria y la polidipsia, especialmente si están asociados con la pérdida de peso. Si un paciente desarrolla diabetes, se recomienda el tratamiento con protocolos estándar.

Se recomienda realizar un perfil lipídico anualmente, a partir de los 10 años. Para aquellas personas que tienen resultados de perfil lipídico desfavorables, se recomienda el tratamiento mediante protocolos estándar.

Las pruebas de función tiroidea deben obtenerse a partir de la edad 10 años. Los padres y los pacientes deben conocer los signos y síntomas del hipotiroidismo, como fatiga, estreñimiento, sensibilidad al frío, aumento de peso, y aquellos que muestren síntomas deben realizarse pruebas de función tiroidea para incluir TSH, con reflejo a T4.

## SÍNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS.

Se ha demostrado que el tratamiento con hormona del crecimiento aumenta el crecimiento lineal. (31) El riesgo de que la hormona del crecimiento exacerbe el riesgo de cáncer es una preocupación para esta población, sin embargo no identifican una correlación del uso de hormona que predisponga al cáncer. (6)

### 1.8.4 COGNITIVO

La población en edad preescolar, escolar y adolescente con síndrome de Bloom, deben tener un control estricto del desarrollo y manejo multidisciplinario por los servicios de intervención temprana. Si existen deficiencias cognitivas en el desarrollo, la terapia física, ocupacional y del habla puede ayudar. El desempeño escolar debe evaluarse regularmente y los padres deben ser conscientes de la red de apoyo educativo disponible para los niños, cuyo rendimiento académico está limitando su progreso académico.

### 1.8.5 INMUNOLOGICO

No existe un cribado inmunológico específico y obligatorio para los paciente con BS, pero debe realizarse para cualquier persona que tenga sinusitis recurrente (p. ej., crónica o sinusitis recurrente a pesar de la cirugía anatómicamente correctiva, más de una neumonía en un Período de 10 años, múltiples episodios de bronquitis por año o bronquiectasias), graves (p. ej., neumonía con empiema o infección transmitida por la sangre) o infecciones oportunistas. Se debe prestar especial atención a la medición de los niveles de inmunoglobulina (IgG, IgA e IgM), las respuestas de anticuerpos a las vacunas biológicamente relevantes (neumocócica y antigripal) y la cantidad de linfocitos B (CD19) y T (CD4, CD8). Los defectos de la inmunidad humoral pueden tratarse con infusiones subcutáneas semanales o intravenosas mensuales de gammaglobulina. Los dispositivos de ayuda para la tos, los chalecos vibratorios y el lavado nasal diario se pueden usar para la limpieza mucociliar de las bronquiectasias. Si una persona con BS experimenta una infección recurrente, grave u oportunista, se recomienda la detección de inmunodeficiencia (incluido el nivel de inmunoglobulina, las respuestas de anticuerpos a las vacunas y las mediciones cuantitativas de linfocitos B y T).

## SÍNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS.

### 1.8.6 FERTILIDAD

Los hombres con BS pueden someterse a análisis de semen para revelar azoospermia, oligospermia o astenospermia. Aquellos que deseen concebir deben considerar consultar a un especialista en fertilidad. No está claro si la tecnología de reproducción asistida (TRA) puede ser útil en personas con oligospermia u otras anomalías. Las mujeres con BS deben ser conscientes de los signos de menopausia precoz. Se puede considerar la criopreservación de ovocitos. Además, el TRA puede ser beneficioso si la concepción natural no es posible; los autores no tienen conocimiento de ningún uso previo de ART en esta población.

### 1.8.7 CÁNCER

La hipersensibilidad a los productos químicos que dañan el ADN como a la radiación ionizante normalmente requiere la modificación de los regímenes estándar de tratamiento del cáncer, que generalmente incluye una reducción tanto de la dosis como de la duración. Las personas con BS por lo general han tolerado dosis iguales o inferiores al 50 % de la dosis de quimioterapia estándar, sin evidencia clara de que esto haya resultado en peores resultados. Sin embargo, la dosificación completa basada en el peso puede ser adecuada para algunos fármacos quimioterapéuticos, como los esteroides y los inhibidores de la tirosina cinasa. La ausencia de información sobre las dosis ideales hace que dicho tratamiento sea particularmente desafiante para el médico.

Siempre que sea posible, se recomienda evitar la radioterapia. En circunstancias en las que los exámenes de resonancia magnética o ultrasonido pueden reemplazar las tomografías computarizadas u otros procedimientos radiográficos, son los preferidos para la estadificación de la enfermedad y el control de la enfermedad residual.

Si se contempla el HSCT, es probable que el trasplante no mieloablativo se tolere más fácilmente que otros regímenes. No se recomienda la irradiación corporal total ni el uso de agentes alquilantes como busulfán o melfalán. (16,1)

SÍNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS.

**Tabla 2. Recomendaciones para la vigilancia y tratamiento de personas con BS**

CONDICION CLÍNICA	RECOMENDACIONES DE DETECCIÓN/PREVENCIÓN	RECOMENDACIONES Y/O TRATAMIENTOS
Leucemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conciencia de los síntomas, como palidez, sangrado anormal, petequias, fatiga y pérdida de peso involuntario.</li> </ul>	<p>Para todo tipo de cáncer: Existe la posibilidad de un mayor riesgo de cánceres secundarios después de la quimioterapia/radiación. Se prefieren la resonancia magnética y la ecografía a las tomografías computarizadas, las tomografías por emisión de positrones y otros procedimientos de radiografía. La quimioterapia debe adaptarse; Los pacientes con BS típicamente han tolerado 50% o menos de la dosis del régimen normal. No se recomiendan las radiaciones ionizantes ni los agentes alquilantes (busulfán, melfalán o ciclofosfamida).</p>
Linfoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificar síntomas, como ganglios linfáticos, fiebre inexplicable, sudoración nocturna, fatiga, pérdida de peso involuntaria.</li> <li>• Realizar resonancia magnética de cuerpo entero cada 1 o 2 años, a partir de los 12 o 13 años</li> </ul>	
Cáncer colorectal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colonoscopia anual y FIT cada 6 meses, a partir de los 10 a 12 años</li> </ul>	
Cáncer de mama	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resonancia magnética mamaria anual, a partir de los 18 años.</li> </ul>	
Cáncer de piel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducir la exposición excesiva a la luz solar.</li> <li>• Cubrir la piel expuesta.</li> <li>• Use un protector solar de amplio espectro con SPF de 30 con aplicación dos veces al día y cada 2-3 horas si está al aire libre.</li> </ul>	
Tumor de Wilms	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificar síntomas: como hematuria y una masa abdominal indolora.</li> <li>• Ultrasonido abdominal cada</li> </ul>	

**SÍNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS.**

	3 meses, desde el diagnóstico hasta los 8 años.	
Piel (complicaciones dermatológicas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducir la exposición excesiva a la luz solar.</li> <li>• Cubrir la piel expuesta.</li> <li>• Usar protector solar de amplio espectro con SPF de 30 con aplicación dos veces al día y cada 2-3 horas si está al aire libre.</li> </ul>	
Crecimiento y nutrición		La respuesta de crecimiento, los niveles séricos de IGF1 e IGFBP3 deben monitorearse durante la terapia con GH; la terapia debe suspenderse si no hay respuesta.
Inteligencia		La fisioterapia, la terapia ocupacional y la terapia del habla pueden ayudar si hay deficiencia cognitiva.
Alteraciones endocrinológicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificar síntomas de hipotiroidismo, como fatiga, estreñimiento, sensibilidad al frío, aumento de peso.</li> <li>• Mediciones de glucosa en sangre en ayunas, prueba de tolerancia a la glucosa con hemoglobina A1C, prueba de función tiroidea y perfil de lípidos anualmente, a partir de los 10 años.</li> <li>• Se recomienda realizar pruebas de función tiroidea anualmente (con TSH y T4.</li> </ul>	Se recomienda el tratamiento con protocolos estándar.
Inmunidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paciente con infección recurrente, grave u oportunista, Se recomienda realizar nivel de inmunoglobulina, y la cantidad de mediciones de linfocitos B y T.</li> <li>• Se recomiendan pruebas similares para las personas que reciben quimioterapia o medicamentos inmunosupresores.</li> </ul>	Se puede administrar gamma globulina mensual. Los dispositivos de asistencia para la tos, los chalecos vibratorios y el lavado nasal diario se pueden usar para la limpieza mucociliar de las bronquiectasias.
Fertilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificar síntomas de menopausia precoz en las mujeres.</li> <li>• Identificar azoospermia, oligospermia y astenospermia en hombres.</li> </ul>	En mujeres, se debe considerar la criopreservación de ovocitos. La tecnología de reproducción asistida puede ser beneficiosa si la concepción natural no es posible. En los hombres realizar análisis de semen y los pacientes deben consultar con un especialista en

# SÍNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS.

		fertilidad.
--	--	-------------

*Fuente: health supervision for people with Bloom syndrome.*

## 1.9 PRUEBAS PRENATALES

La asesoría genética también puede ser beneficiosa para personas con síndrome de Bloom y sus familias (32). Al identificar las variantes patogénicas de BLM en un miembro de la familia afectado, es posible realizar pruebas prenatales (mediante amniocentesis o muestreo de vellosidades coriónicas [CVS]) y pruebas genéticas previas a la implantación (29).

## 1.10 VIGILANCIA

Debido al riesgo alto de desarrollo temprano de cáncer, gran parte del esfuerzo de supervisión de la salud se dirige a la detección y al tratamiento temprano. Intervenciones en el estilo de vida ayudan a disminuir la incidencia de cáncer (incluida la minimización del consumo de tabaco, la exposición al sol y la irradiación de dispositivos). El conocimiento de los síntomas del cáncer y la búsqueda de atención médica inmediata se considera el primer defensa (33).

## 1.10 PRONÓSTICO

El pronóstico del SB es malo, con mortalidad en la segunda o tercera década de la vida, debido al aumento del riesgo de malignidad. El diagnóstico temprano de las neoplasias ha mejorado la supervivencia (32). La esperanza de vida promedio es de 27 años. (33)

# SÍNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS.

## 1.11 CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, originario del Istmo de Tehuantepec, Oaxaca. Producto de la tercera gesta. Se desconoce consanguinidad. Antecedente de tía paterna finada a los 30 años por cáncer gástrico, quien cursó con dermatosis facial y talla baja. Control prenatal adecuado, embarazo sin complicaciones. La somatometría al nacimiento reporta peso de 2.100 Kg y talla de 45 cm.

A los 10 años de edad acude por primera vez al HEP por talla baja y sospecha de hipertiroidismo, valorado por endocrinología identificando talla baja, ante la presencia de eritema facial en zonas de exposición al sol es referido a la consulta externa de dermatología.

A la exploración física se observa microcefalia, cara larga, angosta con micrognatia. En piel se observa, dermatosis localizada en cara que afecta párpado inferior, nariz y mejillas cubierto de telangiectasias; placas de poiquilodermia en región dorsal del cuello y máculas hipopigmentadas de diferentes tamaños en dorso de antebrazo. La somatometría muestra peso de 16.3 Kg y talla de 121cm, que representa un estado de desnutrición severa (Z Score <3) con talla baja para la edad (Score Z <2). Edad ósea acorde a la edad cronológica. El perfil tiroideo con valores normales para su edad. Se descartó hipotiroidismo (Tabla 2).

Dada las características clínicas se realizó cariotipo en sangre periférica con el siguiente resultado: 46, XY; estudio citogenético de intercambio de cromátidas hermanas (ICH) en linfocitos de sangre periférica: promedio de 72 ICH por metafase, control 7 ICH por metafase. Los resultados observados se consideran fuera de los parámetros normales (figura 2), siendo concluyentes cariotipo para Síndrome de Bloom.

Se detectaron, además, niveles bajos de inmunoglobulina A para la edad (Tabla1).

A los cuatro años de vigilancia oncológica presentó conglomerado ganglionar en hemicuello derecho. Se realizó Biopsia de ganglio la cual reportó proliferación linfoide atípica, inmunohistoquímica CD20neg, CD3neg, CD5neg, CD21neg, TDTneg, Ki67pos débil, datos no concluyentes para diagnóstico oncológico.

Un año más tarde, a los 15 años de edad se realiza nueva toma de biopsia con reporte diagnóstico de Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B cervical derecho en

SÍNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS.

estadio III, se inició tratamiento de acuerdo a protocolo nacional con ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina. Durante su evolución clínica requirió dos cursos de segunda línea de quimioterapia (esquema ICE). En la segunda ocasión se administró el 75% de la dosis por mielosupresión grave y transaminasemia. Actualmente en vigilancia oncológica desde abril del 2022.

*Fig. 5 Diagnósticos citogenéticos de síndrome de Bloom. No. registro SP384.1.19.*



*Figura: En el paciente se identificaron un promedio de 72 intercambios de cromátidas hermanas por metafase, mientras que el control se identificaron 7 ICHs por metafase.*

# SÍNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS.

## 1.12 DISCUSIÓN

En caso clínico se identifica al paciente con talla baja como dato de alarma con descripción anatómica microcefalia, cara estrecha, nariz y pabellones auriculares que se aprecian prominentes debido a un escaso tejido adiposo subcutáneo, hipoplasia malar y mandibular. El eritema telangiectásico aparece durante los primeros 1-2 años de vida en la cara, en particular en las mejillas, en el dorso de las manos y en otras áreas expuestas al sol. Las manchas café con leche y las lesiones cutáneas hipopigmentadas (denominadas poiquilodermia) son comunes. En este caso clínico se expone las manifestaciones clínicas que identifica el departamento de dermatología del Hospital de Especialidades Pediátrica, referidos con aparición desde los 2 años de vida, caracterizados en la exploración física, con un diagnóstico probable de síndrome de Bloom. Iniciando abordaje multidisciplinario y vigilancia.

Los niños con SB, rara vez se encuentran con talla adecuada para la edad, a pesar de las intervenciones nutricionales, el incremento ponderal es poco. Nuestro paciente desde el nacimiento fue diagnosticado como pequeño para la edad gestacional y mantuvo peso y talla baja para la edad en el percentil (<3 DE) durante su crecimiento a pesar de referir una alimentación adecuada.

Los estudios genéticos se requieren para el diagnóstico debido a la heterogeneidad y falta de especificidad de las características clínicas. Por lo que se aborda a nuestro paciente con citogenética donde se evidencia mayor número de intercambio de cromátidas hermanas con respecto al control, siendo confirmatorio para el síndrome de Bloom.

El diagnóstico diferencial se establece con otras enfermedades de presentación dermatológica similar, entre ellas: protoporfiria eritropoyética, Síndrome de Cockayne y Síndrome de Rothmund-Thomson (30).

Ante la incapacidad de reparar el daño provocado a la célula por los rayos UVB, se usan medidas preventivas dirigidas a los cuidados de la piel, con protección física y química de la radiación solar, para disminuir la predisposición a las diversas neoplasias. Sin embargo, a pesar de los cuidados específicos de la piel nuestro paciente desarrolló una de las complicaciones esperadas, Linfoma no Hodgking B de células grandes. Requiriendo tratamiento antineoplásico específico. El cual culminó sin recaídas, manteniéndose en vigilancia oncológica.

# SÌNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÈLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PÈDIÀTRICAS DE CHIAPAS.

## 1.13 CONCLUSIÒN

Dar a conocer este tipo de enfermedades con baja incidencia y poca informaciòn, con alta mortalidad sin tratamiento específico permitirá que se realice un diagnóstico temprano, con acciones oportunas, ante cualquier tipo de neoplasia y mantener una vigilancia adecuada. Debido a que los supervivientes de un primer càncer con el paso del tiempo, pueden desarrollar otro tipo de cànceres en su vida. Limitando la esperanza de vida.

# SÍNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS.

## 1.14 BIBLIOGRAFÍA

1. - Cunniff C. Health supervision for people with Bloom syndrome. *Wiley American Journal of medical genetics*. (2018); 176A: 1872-1881.
2. - Cunniff C. Bassetti J. Ellis N. Bloom's Syndrome: Clinical spectrum, Molecular Pathogenesis, and Cancer Predisposition. *Molecular Syndromology*. (2016);8: 4-5.
3. - Tiko S. Sengupta S. Time to Bloom. *Genome Integrity*. (2010); 1(14): 2.
4. – Ferrís J. Garcia J. López J.A, Pellicer C. Factores genéticos asociados a cánceres pediátricos. *Anales españoles de pediatría*. (1999); 50(1): 7.
5. –Li L. Eng C. Desnick R. German J. Ellis N. Carrier Frequency of the Bloom Syndrome blmash Mutation in the Ashkenazi Jewish Population. *Molecular Genetics and Metabolism*. (1998); 64: 286.
6. – Cunniff C, Bassetti J, Ellis N. Blom's syndrome: Clinical Spectrum, Molecular Pathogenesis, and Cancer Predisposition. *Molecular Syndromology*. 2017;8:4-23.
7. - Sybouts E. Brown A. Falcon-Cantrill M. Bloom syndrome in a Mexican American famili with rhabdomyosarcoma: evidence of a Mexican founder mutation. *Molecular Case studies*. 2021;7:1-9.
8. – Ababou M. Bloom syndrome and the underlying causes of genetic instability. *Molecular Genetics and Metabolism Elsevier*. (2021); 133: 35-48.
9. – German J. Takebe H. Bloom's syndrome. XIV. The disorder in Japan. *Clinical Genetics*. (1989); 35: 93-110.
- 10.- Rosales G, Martínez C. Guerrero G. Síndrome de Bloom. Manifestaciones clínicas y estudio cromosómico en una niña mexicana. *Gaceta médica de México*. (2016); 152, 836-837.
- 11.- Guízar J. *Genética Clínica. Manual moderno*; 3era edición. (poner paginas).
12. – Kaneko H. Kondo N. Clinical features of Bloom syndrome and function of the causative gene, BLM helicase. *Future Drugs*. (2004); 4(3): 393-401.
13. - Chaganti R. Shonberg S. German J. A manyfold increase in sister Chromatid Exchanges in Bloom's Syndrome Lymphocytes. *Genetics*. (1974); 71: 4508-4512.
14. - Harleen A. Chacon A. Choudhary S. Review Bloom syndrome. *International Journal of Dermatology*. (2014); 53: 789-802.

SÌNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÈLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PÈDIÀTRICAS DE CHIAPAS.

15. - Deans A. west S. FANCM Connects the Genome Instability Disorders Bloom's Syndrome and Fanconi Anemia. *Molecular Cell*. (2009); 36:943-953.
16. – German, J. Passarge E. Bloom syndrome. XII. Report from the Registry for 1987. (1989); 35: 57-69.
17. - Masmoudi A. Marrakchi S. Kamoun H. Clinical and laboratory findings in 8 patients with Bloom's syndrome. *J Dermatol Case*. (2012); 1: 29-33.
18. – German J. Bloom's Syndrome. XX. The first 100 cancers *Cancer Genet Cytogenet Elsevier*. (1997); 93: 100-106.
- 19.- Schierbeck J. Vestergaard T. Bygum A. Skin Cancer Associated Genodermatoses: A literature Review. *Acta Dermato venereologica*. (2019);99: 360-369.
- 20.- Keller C. Keller K. shew S. Growth deficiency and malnutrition in Bloom syndrome. *The Journal of Pediatrics* (1999);134: 472-479.
- 21.- Malcahy M. French M. Pregnancy in Bloom's syndrome *Clinical Genetics*. (1981); 19: 156-158.
- 22.- Bloom Syndrome in Short Children Born Small for Gestational Age: A Challenging Diagnosis.
- 23.- Diaz A. Vogiatzi M. Sanz M. Evaluation of Short Stature, Carbohydrate Metabolism and Other Endocrinopathies in Bloom's Syndrome. *Hormone Research*. (2006); 66:111-117.
24. - Bachrati C. Hickson D. RecQ helicases: suppressors of tumorigenesis and premature aging. *Biochemical society*. (2002); 374:577-606.
- 25.- Schoenaker M. Henriet S. Zonderland J. Immunodeficiency in Bloom's Syndrome. *J Clin Immunol*. (2017); 1:1-10.
26. – Renty C, Ellis N. Bloom's syndrome: Why not premature aging? A comparison of the BLM and WRN helicases. *Ageing Res Rev*. (2018); 33:36-51.
27. – Chaganti R, Schonberg S. German J. A Manyfold Increase in Sister Chromatid Exchanges in Bloom's Syndrome Lymphocytes. *Proc. Nat. Acad*. (1974); 71(11): 4508-4512.
28. – Guo R. Xu D. Wang W. Identification and analysis of new proteins involved in the DNA damage response network of Fanconi anemia and Bloom syndrome. *Elsevier*. (2009);48: 72-79.
29. –Flanagan M, Cunniff CM. Bloom Syndrome. 2006 Mar 22 [Updated 2019 Feb 14]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle

SÌNDROME DE BLOOM CON DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÈLULAS GRANDES B EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PÈDIÀTRICAS DE CHIAPAS.

(WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1398/>

30. - Harleen A. Chacon A. Choudhary S. Review Bloom's Syndrome. International Journal of Dermatology. (2014); 1:1-5.

31. – Campbell M. Campbell W. Rogers J. Bloom syndrome; research and data priorities for the development of precision medicine as identified. Molecular Case Studies. (2018); 4:1-11.

32. – Ayed F. Douira W. Rhayem S. Burkitt lymphoma in a child with Bloom syndrome. Archives de Pédiatrie. (2016); 23:382-384.

33.- Taylor A. Rothblum C. Ellis N. Chromosome instability síndromes. Nature Reviews. (2019); 5(64):1-20.